

ВЕТЕРИНАРНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Т. С. Бекежанова¹, З. Б. Сакипова¹, Л. Н. Ибрагимова¹, К. С. Жакипбеков^{1,2},
С. К. Тулемисов³, А. Нурбайулы¹

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА АНТИГЕЛЬМИНТНЫХ ТАБЛЕТОК «АРТЕГОН»

¹Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова,
Республика Казахстан

²Медицинский университет Астана, Республика Казахстан

³Казахстанский университет дружбы народов, Республика Казахстан

Целью исследования являлась фармацевтическая разработка ветеринарного препарата, обладающего антигельминтной активностью, полученного из углекислотного экстракта полыни цитварной *Artemisia cinna Berg.*

В качестве активной субстанции использовали углекислотный экстракт полыни цитварной (*Artemisia cinna Berg.*), в качестве эксципиентов – лактозу, гидроксипропил-целлюлозу, кальция гидрофосфат, коллидон, крахмал кукурузный, целлюлозу микрокристаллическую, кислоту стеариновую, магния стеарат, тальк, каолинит. Используемые субстанции фармакопейного качества.

В данной работе приведены результаты исследований по получению инновационного антигельминтного лекарственного средства для ветеринарии, подобран оптимальный состав и рациональная технология получения таблеток.

Впервые разработан состав таблеток под условным названием «Артегон»: действующее вещество – CO_2 -экстракт полыни цитварной, вспомогательные вещества – поливинилпирролидон, магния стеарат, микрокристаллическая целлюлоза и лактоза.

Ключевые слова: полынь цитварная (*Artemisia cinna Berg.*), фармацевтическая разработка, таблетки, густой углекислотный экстракт, спецификация качества.

ВВЕДЕНИЕ

Паразитарные болезни животных имеют на территории Республики Казахстан (РК) широкое распространение и наносят значительный экономический ущерб, поэтому лечение паразитов является необходимым условием для повышения устойчивости животноводства. Общеизвестно, что крупный рогатый скот в специализированных фермерских и крестьянских хозяйствах в различной степени инвазирован простейшими, нематодами, эктопаразитами [1]. Разработка и выпуск качественных и безопасных лекарственных средств для животных имеют особое значение для фермеров, обеспечивая надлежащее качество выпускаемых продуктов (мясо, молоко, шерсть и т.д.), и для домашних животных, увеличивая продолжительность и качество их жизни, а также здоровье их хозяев [2, 3]. Данные инновационные разработки позволят ускорить экономический

рост Республики Казахстан в различных направлениях.

В работах Р. М. Джафарова представлены полномасштабные исследования эффективности синтетических ветеринарных препаратов, таких как клозантел, ивермектин и альбендазол в качестве антигельминтных средств для телят [4]. На сегодняшний день линейка противогельминтных средств, зарегистрированных и используемых на территории РК, представлена следующими ветеринарными препаратами: сантонином, гексахлорэтаном, хлорированной солью натрия, пиперазином и др. Имеются данные об использовании травы лекарственных растений рода *Artemisia* L. совместно с синтетическими антигельминтными фармацевтическими субстанциями в качестве эффективной терапии в животноводстве [5]. Необходимо отметить отсутствие на фармацевтическом рынке Республики Казахстан препаратов растительного происхождения, что обу-

словливает актуальность и экономическую целесообразность инновационных разработок в данной области.

В КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова совместно с учеными School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences and Trinity Sciences Biomedical Institute, Trinity College (Дублин, Ирландия) и Medical University of Lublin (Люблин, Польша) ведутся научные исследования по определению потенциальных лекарственных растений РК с целью создания новых качественных, безопасных и высокоэффективных ветеринарных субстанций и препаратов из них.

Научно-практическое и теоретическое значение при лечении и профилактике гельминтозов имеет растение полынь цитварная (*Artemisia cina* Berg.) семейства Asteraceae [6–8].

Целью настоящей работы является фармацевтическая разработка ветеринарного препарата, обладающего антигельминтной активностью, полученного из углекислотного экстракта полыни цитварной *Artemisia cina* Berg.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве активной субстанции использовали углекислотный экстракт полыни цитварной (*Artemisiacina* Berg.), полученный в ТОО «ФИТО-АРОМАТ» на экстракционной установке УУПЭ5Л (ТОО «ФИТО-АРОМАТ», Казахстан), в качестве эксципиентов – лактозу 200 (DFEPharma, Индия), лактозу 80 (DFEPharma, Индия), гидроксипропилцеллюлозу НРС-L (NipponSoda, Япония), кальция гидрофосфат (Bodenheim, Германия), коллидон СЛ (IMCoPharma, Германия), крахмал кукурузный (E3732), целлюлозу микрокристаллическую 101 (DFEPharma, Индия), целлюлозу микрокристаллическую 102 (DFEPharma, Индия), кислоту стеариновую, магния стеарат (Brenntag, Германия), тальк (Brenntag, Германия), каолинит. Используемые субстанции фармакопейного качества.

При изготовлении опытно-промышленных образцов фармацевтического продукта использовали следующее оборудование: сито А1-ИЖМ (Российская Федерация), смеситель («Розенхайм» Германия), шкаф сушильный ШС-80-01, мобильную линию для гранулирования «FL-600»

(«Свет», Российская Федерация), таблеточный пресс с одной станцией прессования CPR-6 (Италия), обеспыливатель («Трансмедтех», Российская Федерация), упаковочную линию АУТ.

В фармакотехнологических исследованиях использовали реактивы и растворители категории «хч» и «чда» и стандартные образцы фармакопейного качества, а также следующие приборы и оборудование: весы аналитические SPU 402, тестер для определения распадаемости таблеток ZT 222 («ERWEKA», Германия), тестер для определения растворимости таблеток DT 820 («ERWEKA», Германия), тестер для определения прочности таблеток ТВН 225 («ERWEKA», Германия), шкаф сушильный ШС-80-01, ВЭЖХ модели Waters1525.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенных доклинических исследований экспериментально обоснована разовая и суточная доза фармацевтического продукта: разовая доза – от 7 мг/кг массы тела до 1,6 г/кг, суточная доза – от 21 мг/кг до 5 г/кг [9]. Эффективность минимальной разовой дозы в лекарственной форме доказана методом флотации по Фюллеборну и показана против нематодозов, вызываемых острицей *Enterobius vermicularis* [10–14].

Исходя из физико-химических и фармакотехнологических свойств активной субстанции, для производства таблеток выбран метод влажного гранулирования. В качестве наполнителя были исследованы: лактоза марок 80 и 200 (DFEPharma, Индия), микрокристаллическая целлюлоза марок 101 и 102 (DFEPharma, Индия), гидроксипропилцеллюлоза НРС-L (NipponSoda, Япония), кальция гидрофосфат (Bodenheim, Германия), коллидон (IMCoPharma, Германия) и их комбинации (таблица 1).

Экспериментально доказано, что активная субстанция легко растворима в спирте этиловом, мало растворима в водно-спиртовых растворах и нерастворима в воде очищенной. В связи с этим было исследовано несколько составов увлажнителей: 96% спирт этиловый, растворы поливинилпирролидона и коллидона в концентрациях от 1 до 20% с применением 96% спирта этилового (таблица 2). Выбор 96% спирта этилового в качестве

растворителя обоснован малой токсичностью, высокой растворимостью активной субстанции для ее введения в увлажнитель, высокой летучестью, что оптимизирует время приготовления полупродукта (гранулята).

Проведены исследования различных составов наполнителей по следующим фармакотехнологическим показателям: фракционный состав, сыпучесть, насып-

ной объем, прессуемость. В соответствии с полученными данными выбрана оптимальная композиция эксципиентов лактозы 80 и МКЦ 101 (1:3), произведенных индийской фирмой «DFEPharma», которая содержит незначительное количество пылевидной фракции, обладает удовлетворительной сыпучестью, надлежащими насыпным объемом и прессуемостью [15–20].

Таблица 1. – Технологические свойства наполнителей

Наполнитель	Фракционный состав, %					Насыпная масса, кг/м ³	Сыпучесть, г/с	Прессуемость, кг
	> 1,0 мм	1,0-0,5 мм	0,5-0,25 мм	0,25-0,1 мм	<0,1 мм			
Лактоза моногидрат 80	0,4	17,4	50,7	6,3	9,28	550±25	3,56±0,5	8,8±0,8
Лактоза моногидрат 200	0,6	7,7	8,5	77,8	5,36	740±25	2,60±0,3	5,5±0,1
МКЦ 101	0,3	12,4	60,7	16,3	10,28	550±25	3,56±0,5	8,8±0,8
МКЦ 102	6,7	69,3	25,0	25,0	50,0	550±20	4,60±0,3	8,0±0,3
Гидроксипропил-целлюлоза НРС-L	-	-	-	-	100,0	580±20	4,00±0,3	8,0±0,3
Кальция гидрофосфат	-	5,0	10,0	25,0	75,0	380±10	3,50±0,5	9,0±0,8
Коллидон	-	25,0	3,0	12,3	15,0	280±10	4,50±0,5	7,0±0,8
МКЦ 101 + Лактоза моногидрат 80	9,6	62,8	26,6	0,8	0,2	737±20	3,50±0,2	7,1±0,1
МКЦ 102 + Лактоза моногидрат 200	9,4	59,0	16,0	4,0	75,0	380±10	3,50±0,5	9,0±0,8

Таблица 2. – Технологические свойства гранулятов на основе экстракта полыни цитварной, полученных с использованием различных увлажнителей

Состав гранулируемой массы	Увлажнитель	Фракция с размером гранул 0,2–3,0 мм, %	Сыпучесть, г/с	Прочность на истирание, %	Прессуемость, Н
Экстракт полыни цитварной: лактоза моногидрат 80 + МКЦ 101	96% спирт этиловый	88±6	7,5±0,3	99,4±0,2	80±5
	1% ПВП	80±3	3,5±0,3	98,8±0,3	72±2
	1% коллидона	86±3	4,8±0,3	99,0±0,5	77±1
	10% ПВП	82±5	5,8±0,2	99,2±0,4	78±2
	10% коллидона	83±6	6,7±0,4	99,4±0,4	72±3
	20% ПВП	80±6	5,5±0,3	99,5±0,3	74±2

Исследования показали оптимальные фармакотехнологические свойства гранулятов, полученных с использованием в качестве увлажнителя 96% спирта этилового и 1% раствора ПВП и коллидона. Остальные варианты составов гранулятов имели достаточно прочные гранулы, при их сухом гранулировании образовывалась мелкая фракция, которая являлась причиной уменьшения сыпучести гранулятов, что привело к изменению прессуемости и прочности получаемых таблеток. С целью уменьшения себестоимости продукции и количества стадий технологического про-

цесса в качестве увлажнителя выбран 96% спирт этиловый.

В качестве скользящих и антифрикционных веществ были использованы: тальк, каолинит микронизированный, кислота стеариновая, магния стеарат и их комбинации (таблица 3). Выбран оптимальный состав № 4, улучшающий сыпучесть гранул. Наблюдается отсутствие электростатического напряжения между гранулами, при этом сохраняются параметры фармакотехнологических характеристик: насыпная плотность, прессуемость, истираемость. Время распадаемости таблеток

не превышает 10 мин. Профиль растворения показал максимум высвобождения активного вещества на 7-й мин. Таблетки имеют плоскоцилиндрическую форму с риской и фаской. Цвет таблеток от свет-

ло-желтого до зеленовато-желтого цвета, с возможными более темными вкраплениями, со специфическим запахом и вкусом. Средняя масса таблетки составляет $550 \text{ мг} \pm 1\%$.

Таблица 3. – Состав таблеток с экстрактом травы полыни цитварной

Наименование входящих ингредиентов	Составы, мг					
	1	2	3	4	5	6
Экстракт полыни цитварной	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5
Спирт этиловый 96%	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
МКЦ 101	131,73	131,73	134,5	134,5	130,35	130,35
Лактоза 80	395,2	395,2	403,43	403,43	391,08	391,08
Тальк	16,5					16,5
Каолинит микронизированный		16,5			16,5	
Кислота стеариновая			5,5			
Магния стеарат				5,5	5,5	5,5
Итого	550	550	550	550	550	550

Технологический процесс производства таблеток «Артегон» состоит из следующих технологических стадий: подготовка сырья, приготовление увлажнителя, смешивание, увлажнение, сушка, гранулирование, опудривание, таблетирование, обеспыливание, упаковка (рисунок). Предварительно перед технологическим процессом проводят оценку качества сырья, в случае неоднородности фракционного состава сыпучих субстанций проводят операцию просеивания.

Стадия «Приготовление увлажнителя» состоит из перемешивания регламентированного количества спирта этилового 96% и углекислотного экстракта полыни цитварной при 25 ± 5 об/мин в течение 40 мин. Полученный раствор имеет вязкую однородную консистенцию без видимых вкраплений. Параллельно в смеситель загружают регламентированное количество лактозы и МКЦ и перемешивают при 100 об/мин в течение 15 мин. В полученную массу порционно вливают увлажнитель при тех же технологических параметрах и гомогенизируют массу в течение 60 мин. Полученную влажную массу сушат в сушильном шкафу при температуре $45 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в течение 3 ч, периодически перемешивая. По истечении времени измеряют влажность полученной массы, которая не должна превышать 4,5%. Затем полученную массу гранулируют через гранулятор с размером пор 3 мм и опудривают в смесителе,

добавляя регламентируемое количество магния стеарата при 20 ± 5 об/мин в течение 30 мин. Опудренный гранулят прессуют на таблеточном прессе при заданных условиях, полученные таблетки обеспыливают и упаковывают на АУТ в конволютную упаковку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан оптимальный состав лекарственной формы и рациональная технология получения таблеток под условным названием «Артегон».

В результате проведенного исследования выбран оптимальный состав таблетки: экстракт травы полыни цитварной – 6,5 мг, спирт этиловый 96% – 0,07 мг, МКЦ 101 – 134,5 мг, лактоза 80 – 403,43 мг, магния стеарат – 5,5 мг.

Разработан технологический процесс производства таблеток «Артегон», который состоит из следующих стадий: подготовка сырья, приготовление увлажнителя, смешивание, увлажнение, сушка, гранулирование, опудривание, таблетирование, обеспыливание, упаковка. В технологическом процессе контрольными точками являются: масса сырья, размер частиц, однородность, масса этилового спирта, СП качества на сырье, температура, время, размер пор, внешний вид таблетки, средняя масса таблетки, отклонение средней массы таблетки.

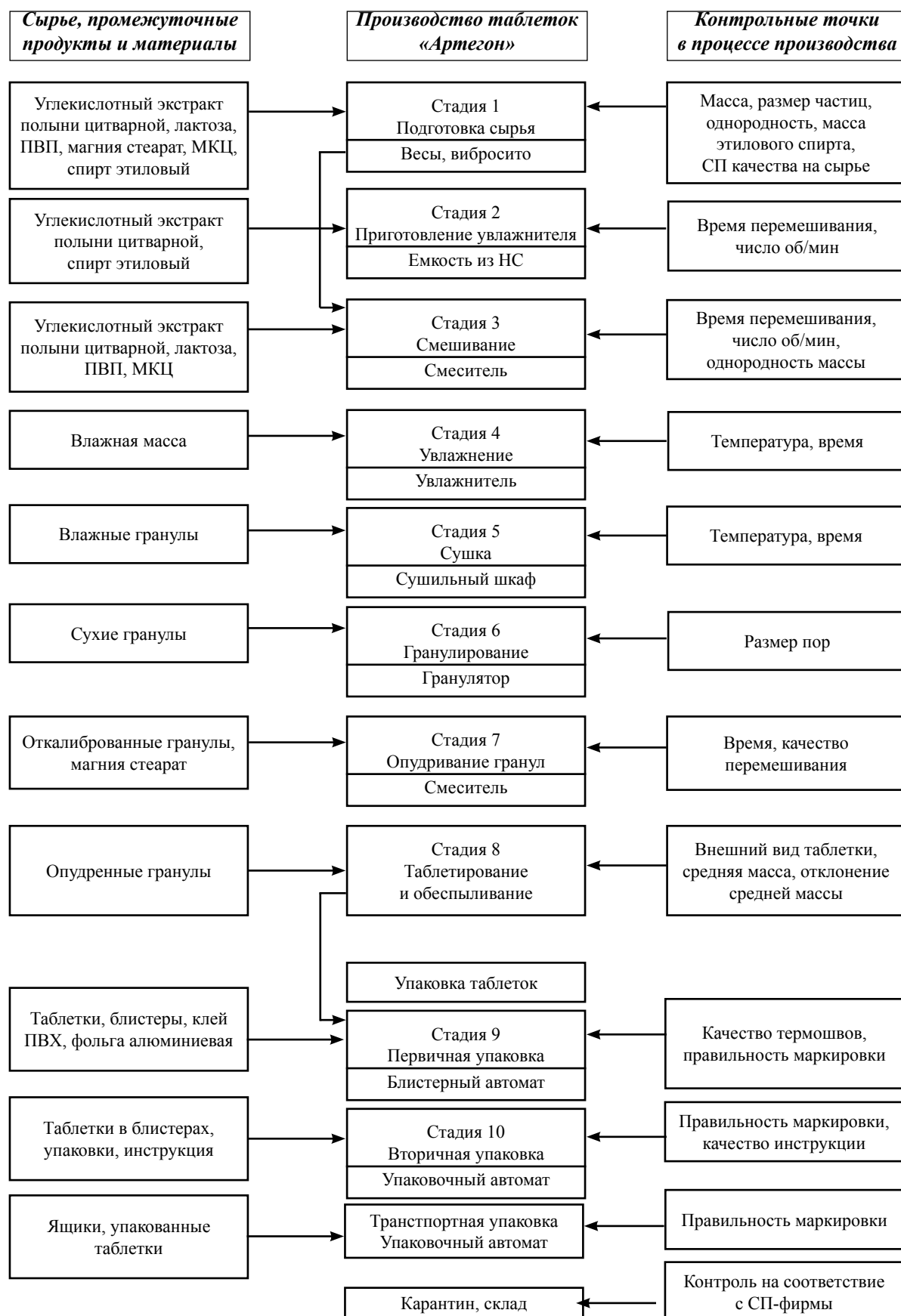


Рисунок. – Технологический процесс производства таблеток «Артегон»

SUMMARY

T. S. Bekezhanova, L. N. Ibragimova,
Z. B. Sakipova, K. S. Zhakipbekov,
S. K. Tulemissov, A. Nurbayuly
PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT
OF ANTHELMINTIC TABLETS

«ARTEGON»

The aim of the study has been pharmaceutical development of a veterinary drug having anthelmintic activity obtained from the carbon dioxide extraction of *Artemisia Cina* *Artemisia cina* Berg.

As the active substance carbon dioxide extraction of *Artemisia Cina* (*Artemisia cina* Berg.) has been used, as excipients lactose, hydroxypropyl cellulose, calcium hydrogen phosphate, kollidon, corn starch, microcrystalline cellulose, stearic acid, magnesium stearate, talc, kaolinite have been used. Used substances have pharmacopoeial quality.

In this paper the results of the studies for producing an innovative anti-tihelminthic drug for veterinary are presented, optimal composition and rational technology for the preparation of tablets are selected.

The composition of the tablets has been developed first under the conditional name «Artegon»: an active substance (CO₂-extraction of *Artemisia Cina*), excipients (polyvinylpovidone, magnesium stearate, microcrystalline cellulose and lactose).

Keywords: *Artemisia cina* (*Artemisia cina* Berg.), pharmaceutical development, tablets, dense carbon dioxide extraction, quality specification.

ЛИТЕРАТУРА

1. Salkova, D. Alternative methods for control of parasitic diseases in animals / D. Salkova [et al.] // Российский паразитологический журнал. – 2014. – № 1. – С. 93–103.
2. Тихонов, А. И. Технология лекарств: учебник / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных. – Харьков: Изд-во НФАУ, Золотые страницы, 2002. – 704 с.
3. Harper, J. K. Pursuing structure in microcrystalline solids with independent molecules in the unit cell using ¹H–¹³C correlation data / J. K. Harper, M. Strohmeier, D. M. Grant // Journal of Magnetic Resonance. – 2007. – № 189. – P. 20–31.
4. Джафаров, Р. М. Эффективность клозантела, ивермектина и альбендазола

при неаскаридозе телят / Р. М. Джафаров // Ветеринарная медицина. – 2009. – № 4. – С. 25–28.

5. Khares, C. P. *Artemisia maritima* Linn. In Indian Medicinal Plants. An Illustrated Dictionary / C.P. Khares. – India: Springer, 2007. – P. 64.

6. Quantification of santonin in eight species of *Artemisia* from Kazakhstan by means of HPLC-UV: Method development and validation / Z. Sakipova [et al.] // PLoS ONE. – 2017. – № 12 (3). – P. 1–12.

7. Hypoglycemic properties of some preparations and compounds from *Artemisia ludoviciana* Nutt / G. D. Anaya-Eugenio [et al.] // Journal of Ethnopharmacology. – 2014. – № 155. – P. 416–425.

8. Flavonoid content and antioxidant activity of vegetables from Indonesia / N. Andarwulan [et al.] // Food Chemistry. – 2010. – № 121. – P. 1231–1235.

9. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – Алматы: Издательский дом «Жибекжолы», 2008. – Т. 1. – 592 с.

10. Studies on the anti-inflammatory, antipyretic and analgesic activities of santonin / M. M. Al-Harbi [et al.] // The Japanese Journal of Pharmacology. – 1994. – № 1. – P. 135–139.

11. The *Artemisia* L. genus: A review of bioactive essential oils / M. J. Abad [et al.] // Molecules. – 2012. – № 17 (3). – P. 2542–2566.

12. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review / A. G. Atanasov [et al.] // Biotechnology Advances. – 2015. – № 1. – P. 1–33.

13. Biological activity of 1, 8-cineole from Levant wormwood / Z. K. Asanova [et al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2003. – № 37 (1). – P. 30–32.

14. Al-Rimawi, F. Development and validation of an HPLC-UV method for determination of eight phenolic compounds in date palms / F. Al-Rimawi, I. Odeh // Journal of AOAC International. – 2015. – № 98. – P. 1335–1339.

15. Synthesis, biotransformation and stereochemistry of 6β-sesquiterpene lactones: syntheses of 6β-arteupaulin, 11, 13-dihydro-6β-tuberiferin, 5, 15-dihydro-6β-oopodin, 4-epi-6β-vulgarin and 6β-vulgarin / Y. Amate [et al.] // Tetrahedron. – 1990. – № 46. – P. 6939–6950.

16. Arnold, W. N. Vincent van Gogh: Chemicals, Crises, and Creativity. The New England Journal of Medicine. – Boston: Ba-

sel, Berlin: Birkhäuser, 1992. – 228 p.

17. Biological activity of 1, 8-cineole from Levant wormwood / Z. K. Asanova [et al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2003. – № 37. – P. 30–32.

18. Aşçı, B. Development and validation of HPLC method for the simultaneous determination of five food additives and caffeine in soft drinks / B. Aşçı, F. D. Zor, O. A. Dönmez // International Journal of Analytical Chemistry. – 2016. – № 1. – P. 1–8.

19. Diurnal variation of essential of the oil components of *Pycnocycla spinosa* Decne. ex Boiss / G. Asghari [et al.] // Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products. – 2014. – № 9. – P. 35–38.

20. Atanassova, M. Total phenolic and total flavonoid contents, antioxidant capacity and biological contaminants in medicinal herbs / M. Atanassova, S. Georgieva, K. Ivancheva // Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy. – 2011. – № 46. – P. 81–88.

Адрес для корреспонденции:

050029, Республика Казахстан,
г. Алматы, ул. Толе-би, 94,
Казахский национальный медицинский
университет им. С. Д. Асфендиярова,
e-mail: tolkun1984@mail.ru,
Бекежанова Т. С.

Поступила 01.09.2017 г.